

氏 名	角 崎 英 志
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 5064 号
学位授与年月日	平成 19 年 6 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項
学 位 論 文 名	Left Ventricular Volume and Function in Cynomolgus Monkeys using Real-Time Three-Dimensional Echocardiography (リアルタイム三次元心エコーを用いたカニクイザルの左心室容積と機能)
論文審査委員	主 査 教 授 岩 尾 洋 副 査 教 授 三 浦 克 之 副 査 教 授 竹 内 一 秀

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】実験動物を用いて心機能を詳細に定量評価することは、医薬品をヒトに投与する際の重要なデータになりうる。一方で、現在用いられている手法は侵襲的な手法で再現性に乏しいという問題点が挙げられている。そこで本研究では、非侵襲的な手法であるリアルタイム三次元（RT3D）心エコーを用いてカニクイザルの左心室容積を測定し、心機能を評価する可能性について検討した。加えて、 β 遮断薬及びCa拮抗薬の左心室機能に対する抑制効果の差異を検討した。

【材料と方法】雄性カニクイザル（4-6歳、4-6kg）にイソフルレン吸入麻酔し、経胸壁的にRT3D心エコー測定を実施した。投与薬剤はいずれも0.1mg/kg及び0.3mg/kgの用量で10分間点滴静注し、対照群には生理食塩液を同様に投与した。

【結果】拡張期終末容積（EDV）、収縮期終末容積（ESV）及び駆出率（EF）は、薬物の曝露を受けていない対照動物（n=6）を用いた30日間の反復測定により有意に変動しなかった。 β 遮断薬であるプロプラノロール（n=5）及びメトプロロール（n=3 or 4）は、用量依存性にESVを増加させたが、EDVにはほとんど影響が無く、結果的にEFを減少させた。Ca拮抗薬であるベラパミール（n=5）は、EDV及びESVともに増加させ、0.3mg/kg投与のみでEFを減少させた。

【結論】RT3D心エコーは、カニクイザルにおいても左心室容積及び駆出率を再現性良く測定可能であることが示された。また、正常動物の左心室機能に対する β 遮断薬及びCa拮抗薬の抑制効果に差異が認められたため、今までの手法では検知できない変化を捕捉できる可能性が示された。これらの結果は、既存の実験手法と比較して、カニクイザルを用いた本実験手法により、医薬品候補化合物の心機能に及ぼす影響を詳細に評価できる可能性を示唆している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【目的】実験動物を用いて心機能を詳細に定量評価することは、医薬品をヒトに投与する際の重要なデータになりうる。一方で、現在用いられている手法は侵襲的な手法で再現性に乏しいという問題点が挙げられている。そこで本研究では、非侵襲的な手法であるリアルタイム三次元（RT3D）心エコーを用いてカニクイザルの左心室容積を測定し、心機能を評価する可能性について検討した。加えて、 β 遮断薬及びCa拮抗薬の左心室機能に対する抑制効果の差異を検討した。

【材料と方法】雄性カニクイザル（4-6歳、4-6kg）にイソフルレン吸入麻酔し、経胸壁的にRT3D心エコー測定を実施した。投与薬剤はいずれも0.1mg/kg及び0.3mg/kgの用量で10分間点滴静注し、対照群には生理食塩液を

同様に投与した。

【結果】拡張期終末容積 (EDV)、収縮期終末容積 (ESV) 及び駆出率 (EF) は、薬物の曝露を受けていない対照動物 (n=6) を用いた30日間の反復測定により有意に変動しなかった。β遮断薬であるプロプラノロール (n=5) 及びメトプロロール (n=3 or 4) は、用量依存性にESVを増加させたが、EDVにはほとんど影響が無く、結果的にEFを減少させた。Ca拮抗薬であるベラパミール (n=5) は、EDV及びESVともに増加させ、0.3mg/kg投与のみでEFを減少させた。

【結論】RT3D心エコーは、カニクイザルにおいても左心室容積及び駆出率を再現性良く測定可能であることが示された。また、正常動物の左心室機能に対するβ遮断薬及びCa拮抗薬の抑制効果に差異が認められたため、今までの手法では検知できない変化を捕捉できる可能性が示された。これらの結果は、既存の実験手法と比較して、カニクイザルを用いた本実験手法により、医薬品候補化合物の心機能に及ぼす影響を詳細に評価できる可能性を示唆している。

本論文は、霊長類での心機能評価をリアルタイム三次元心エコーにて行いヒトに極めて類似する結果を得ることができ、本方法を用いた心不全病態モデルでの薬効解析に寄与するものである。よって著者は博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと判定された。